

---

## 原 著

---

# 健診集団における血中脂肪酸分画とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成20年5月12日受付)

(平成20年6月2日受理)

近年、多価不飽和脂肪酸が生活習慣病である心血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症およびメタボリックシンドローム (MetS) への関与が注目されている。そこで、外来健診集団において $\omega$ 6 ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (DHLA)、アラキドン酸 (AA) および $\omega$ 3 エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) を測定し、MetS と各臨床項目を比較検討した。性別比較では男性で DHLA, AA および EPA が低値で、AA は加齢と共に減少し、EPA は増加傾向であった。MetS では DHLA は高値を示し、肥満、高血圧、低 HDL-C/高 TG、耐糖能異常、HOMA 高値、低アデポネクチン (A)/高レプチン (L)、蛋白尿陽性、血清クレアチニン高値が認められた。また、蛋白尿陽性群では MetS が高頻度であり、DHLA と TG, A/L, HOMA と各々  $r=0.541$ ,  $-0.437$ ,  $0.352$  の有意の相関、HDL-C と DHLA は  $r=-0.258$ , AA は  $0.294$ , EPA は  $0.206$ , DHA は  $0.357$  の関連を認め、MetS において DHLA と TG との関連が推察された。

近年、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と冠動脈疾患、高血圧およびメタボリックシンドローム (MetS) などとの関連が注目され<sup>1-11)</sup>、さらに、脂肪酸 (FFA) のインスリン抵抗性への関与も報告<sup>9-11)</sup>されている。しかし、外来健診集団における血中脂肪酸分画とその他の臨床的パラメーターとの詳細な検討は比較的少ないため、今回、その検討を行い2~3の知見を得たので報告する。

### 対象および方法

対象は平成19年度外来健診者159例 (平均年齢66.9±

9.6歳:男性55例,女性104例)で、臨床検査は BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )、ウエスト周囲長 (Waist:cm)、TC ( $\text{mg}/\text{dl}$ )、HDL-C ( $\text{mg}/\text{dl}$ )、TG ( $\text{mg}/\text{dl}$ )、LDL-C ( $\text{mg}/\text{dl}$ :Friedewaldの式による)、空腹時血糖 (FPG: $\text{mg}/\text{dl}$ )、IRI ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )、HOMA-IR、アデポネクチン (Adipo: $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、レプチン (Leptin: $\text{ng}/\text{ml}$ ) はすでに報告した方法<sup>10,11)</sup>で、PUFA (polyunsaturated fatty acid) としてはジホモ- $\gamma$ -リノレン酸 (GC法:アジレント社ガスクロマトグラフ、 $\mu\text{g}/\text{ml}$  DHLA)、アラキドン酸 (AA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を測定した (FALCO)。高血圧の臨床的頻度は52.8%、FPG $110\text{mg}/\text{dl}\leq$ は11.3% (HbA1c $5.5\leq$ は30.2%)、脂質異常症は28.9%で、さらに、飲酒喫煙、尿蛋白の有無 ( $\pm$ 陽性)、血清クレアチニン (S-Creat) 値も併せて検討した。なお、MetSの診断はメタボリックシンドローム診断基準検討委員会のガイドライン<sup>12)</sup>に従った。有意差検定は Student's t test および  $\chi^2$ 検定によった。

### 結 果

表1に性別比較を示す。DHLA, AA および EPA で女性が高値であるが、AA/EPA 比には有意差を認めなかった。他の臨床項目では、TC, LDL-C, Adipo. および Leptin で女性が、喫煙飲酒、蛋白尿、S-Creat で男性が高値を示し、高血圧では女性、MetS では男性がやや高頻度であったが明らかな差は認められなかった。次に、年齢別比較検討を行った (表2)。DHA は50~59歳 vs 60歳以上、EPA は50~59歳 vs 60~79歳に有意差が認められ、その比である AA/EPA および AA/E+D (AA/EPA+DHA) も同様な傾向であった。その他の特徴的

表1 健診集団における脂肪酸分画の臨床像—性別比較—

No		Total 159	Male 55	Female 104
Age	(y.o.)	66.9±9.6	68.0±10.5	66.4±9.1
BMI	(kg/m/m)	22.6±4.6	21.9±3.9	23.1±4.9
Waist	(cm)	83.9±9.7	83.6±9.7	84.4±10.1
TC	(mg/dl)	212±36	193±42 ***	221±29
HDL-C	(mg/dl)	61.5±17.2	58.5±17.0	62.6±17.3
TG	(mg/dl)	115±61	116±67	116±58
LDL-C	(mg/dl)	128±31	115±29 **	135±30
FPG	(mg/dl)	93.7±17	96.1±20	92.9±16
HbA1c	(%)	5.14±0.73	5.40±0.85	5.42±0.65
F-IRI	(μU/ml)	4.38±2.53	4.17±2.77	4.54±2.43
HOMA-IR		1.05±0.75	1.04±0.80	1.07±0.74
Adipo.	(μg/ml)	11.8±6.10	10.3±6.09 *	12.6±6.02
Leptin	(ng/ml)	6.56±7.14	3.36±2.51 ***	8.29±7.80
DHLA	(μg/ml)	37.2±13.0	32.8±11.5 **	39.5±13.3
AA	(μg/ml)	160±33	144±28 **	167±33
DHA	(μg/ml)	92.0±50.1	95.4±50.0	88.3±45.2
EPA	(μg/ml)	180±52	165±55 **	187±50
AA/EPA		0.95±0.34	0.95±0.33	0.96±0.34
AA/E+D		0.65±0.26	0.63±0.26	0.67±0.27
Alcohol	(%)	21.40%	49.10% ***	5%
Smoking	(%)	9.40%	20% ***	3%
SP	mmg/Hg	136±14	134±16	137±12
DP	mmg/Hg	80±6	81±6	80±5
HT	(%)	52.80%	49.20%	56%
MetS	(%)	12.60%	16.90%	10%
Proteinuria	(%)	27.00%	36.40% *	22%
S-Creat	(mg/dl)	0.65±0.17	0.77±0.20 ***	0.59±0.11

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

ω 6 (DHLA: ジホモ-γ-リノレン酸, AA: アラキドン酸)

ω 3 (EPA: エイコサペンタエン酸, DHA: ドコサヘキサエン酸)

所見はBMI および A/L (Adipo./Leptin) が加齢と共に漸減, 逆に Waist は増加傾向で HT (高血圧, とくに収縮期血圧: SP) と尿蛋白陽性頻度, S-Creat は漸増を示した。生活習慣としての飲酒喫煙は男性が多く, 脂肪酸分画においては DHLA が共に低値であり, 喫煙者では AA の低値, BMI, F-IRI および Leptin の低下がみられた。しかし, これらの HT および MetS へ明らかな関与は認められなかった (表3)。そこで, スポット尿蛋白陽性の有無を表4に示す。なお, 尿蛋白±レベルは随意尿中アルブミン70~150mg/g.Cr, +は200~300mg/g.Cr に相当すると思われる<sup>13)</sup>。尿蛋白有無で脂肪酸分画レベルに差異は認められなかったが, 肥満度とは関係なく, 脂質異常, 耐糖能異常 (インスリン抵抗性), HT および MetS の頻度に有意差がみられた。

さらに, 表には記さないが肥満 (Waist 男性85cm 以上, 女性90cm 以上) の比較では, 肥満者では DHA および EPA が有意の高値, AA/EPA, AA/E+D は低値

表2 健診集団における脂肪酸分画の年齢比較

No	21	66	52	13
Age	50-59	60-69	70-79	80≤
BMI	23.7±8.6	22.9±3.5	22.4±3.1	20.7±5.9
Waist	79.6±10.6	84.8±9.9	85.0±9.4	83.2±9.2
TC	213±40	214±31	206±45	216±25
HDL-C	59.2±20.2	62.1±16.1	63.0±17.8	58.9±19.4
TG	96.9±45.5	123±63	123±41	114±67
LDL-C	134±34	129±28	124±33	134±27
FPG	89.1±17.1	95.5±19.3	94.9±16.4	91.5±7.7
HbA1c	5.35±0.94	5.48±0.83	5.38±0.57	5.47±0.48
F-IRI	4.16±2.1	4.34±2.3	4.15±2.2	5.15±3.5
HOMA-IR	0.94±0.59	1.06±0.85	1.0±0.61	1.21±0.84
Adipo.	12.4±6.68	11.2±5.92	11.9±5.9	13.8±5.27
Leptin	6.80±4.95	7.42±9.14	5.18±4.79	6.25±2.92
A/L	4.43±4.99	4.02±5.50	3.87±4.55	3.57±4.92
DHLA	35.6±11.4	37.3±14.3	37.8±12.5	33.9±13.1
AA	161±37	165±32	154±34	150±37
DHA	65.6±25.9	104±52.3	92.2±54.1	90.1±40.5
EPA	143±39	196±53	184±51	168±46
AA/EPA	1.13±0.47	0.90±0.30	0.88±0.26	0.94±0.35
AA/E+D	0.84±0.34	0.61±0.24	0.61±0.22	0.63±0.27
M:F	6:15	17:43	22:30	5:8
Alcohol	31%	17%	23%	15%
Smoking	19%	9%	6%	8%
SP	127±11	135±12	141±13	143±12
DP	78±5	81±5	81±6	79±6
HT	23.80%	53.00%	61.50%	76.90%
MetS	10.00%	14.00%	13.00%	8.00%
Proteinuria	4.80%	31.80%	32.70%	15.30%
S-Creat.	0.60±0.11	0.64±0.10	0.68±0.17	0.69±0.18

p&lt;0.01

を示し, その他の臨床項目では高 TG, F-IRI, Leptin 症, 低 HDL-C, 低 Adipo. を認めた。さらに, HT, MetS (+39.2% vs -0%), 蛋白尿陽性の各頻度および S-Creat. も肥満者が高値であった。また, HbA1c5.3以下と5.4以上を比較すると, 前者で DHLA 低値, HDL-C 高値で, HbA1c5.4以上群は高齢肥満, TG, FPG, HbA1c, F-IRI, HOMA, Leptin 高値で, HT, MetS (+23.4% vs -5.3%) および蛋白尿陽性頻度も有意であった。HT も肥満高齢で, 高 DHLA であるが, FPG および HbA1c に差異はなく, 高 F-IRI, 高 HOMA-IR, 低 Adipo., 高 Leptin を示した。しかし, HbA1c5.4以上では同様 HT で, MetS (+22.6% vs -1.30%) および蛋白尿陽性頻度も高かった。

そこで, MetS の有無 (表5) について検討してみると, 前述の結果と同様, その特徴は性別および年齢に差異はなく, 高 DHLA で肥満, 低 HDL-C/高 TG, 高血糖, インスリン抵抗性, 低 Adipo./高 Leptin, さらに, 高

表3 健診集団の脂肪酸分画と喫煙と飲酒の臨床像

	Smoking+		Alcohol+	
No	15	144	34	125
Age	64.1±9.4	67.2±9.6	65.1±10.8	67.4±9.2
BMI	20.7±3.0	22.9±4.7	21.9±5.2	22.8±4.9
Waist	80.1±6.4	84.3±10.1	82.9±9.9	84.2±9.9
TC	198±39	218±36	194±45	216±32
HDL-C	60.1±14.7	61.7±17.5	63.9±16.9	60.9±17.3
TG	103±49	117±62	115±76	115±56
LDL-C	117±37	130±29	113±33	133±29
FPG	91.8±9.1	93.9±17.6	93.9±13.0	93.7±18
HbA1c	5.13±0.25	5.43±0.76	5.19±0.34	5.46±0.79
F-IRI	3.13±2.34	4.52±2.52	3.81±3.04	4.54±2.36
HOMA-IR	0.75±0.61	1.08±0.76	0.90±0.70	1.00±0.76
Adipo.	11.9±7.4	11.8±6.0	10.5±6.6	12.2±5.9
Leptin	4.61±8.48	6.77±6.59	3.53±2.98	7.39±7.29
DHLA	30.4±10.1	37.9±13	31.4±9.8	38.9±13.3
AA	146±17	161±34	152±27	161±35
DKA	78.2±34.8	93.5±51.3	99.8±60	89.9±47
EPA	158±42	183±53	175±53	182±52
AA/EPA	0.98±0.30	0.95±0.34	0.93±0.29	0.96±0.35
AA/A+D	0.68±0.23	0.65±0.26	0.62±0.24	0.62±0.27
SP	126±12	137±13	132±18	137±17
	79±5	81±6	80±7	81±6
M:F	12:3	47:97	29:5	25:100
HT	30%	54.20%	47%	54.40%
MetS	5%	13.20%	14.70%	12%

p&lt;0.05 p&lt;0.01

表5 健診集団の脂肪酸分画とメタボリックシンドローム

MetS	+	-
No	20	139
Age	66.9±8.6	66.8±9.7
BMI	26.4±2.7 ***	22.1±4.5
Waist	97.8±6.3 ***	81.9±8.7
TC	214±34	211±37
HDL-C	48.3±12.0 ***	63.4±17.1
TG	197±81 ***	103±49
LDL-C	125±34	129±30
FPG	108±28 ***	91.6±14
HbA1c	5.91±1.16 **	5.33±0.62
F-IRI	6.3±2.3 **	4.4±2.4
HOMA-IR	1.73±0.88 **	0.95±0.68
Adipo.	7.59±3.69 ***	12.4±6.15
Leptin	19.2±7.54 ***	6.04±6.54
DHLA	47.4±15.6 ***	35.7±11.9
AA	151±34	161±33
DHA	87.2±53.0	92.7±49.8
EPA	190±49	178±53
AA/EPA	0.86±0.33	0.97±0.34
AA/E+D	0.60±0.26	0.66±0.26
M:F	10:10	45:94
HT	95% ***	47%
SP	143±12 **	135±14
DP	84±7 *	80±5
Proteinuria	50% *	27.30%
S-Creat	0.75±0.27 **	0.64±0.15

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

表4 健診集団における尿蛋白有無の脂肪酸分画とその臨床像

尿蛋白 (No)	陽性 (43) #	陰性 (116)
Age	68.5±8.1	66.7±9.2
BMI	22.9±3.3	22.7±5.0
Waist	86.4±10	83.0±9.8
TC	202±45	215±32
HDL-C	52.3±16.3 **	62.3±17.6
TG	126±74	112±55
LDL-C	122±33	131±30
FPG	101±26 ***	91.0±11
HbA1c	5.61±0.85 *	5.33±0.67
F-IRI	4.81±2.51	4.23±2.53
HOMA-IR	1.30±1.04 **	0.96±0.59
Adipo.	10.4±5.7	12.3±6.2
Leptin	5.31±3.92	7.03±7.55
A/L	3.75±4.09	4.19±5.36
DHLA	37.2±13.7	37.2±12.8
AA	157±33	160±34
EPA	184±46	179±55
DHA	90.6±36.2	92.5±54.5
AA/EPA	0.91±0.30	0.97±0.35
AA/E+D	0.62±0.24	0.67±0.27
SP	138±17	135±12
DP	82±7	80±5
S-Creat	0.72±0.24 ***	0.63±0.13
HT	74.40% ***	44.80%
MetS	28.60% ***	7.75%
M:F	20:23 **	34:82

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005 #尿蛋白陽性±～±

血圧とCKDとしての蛋白尿もS-Creatも高頻度であり，MetSにおいてはDHLAは女性が，DHAにおいては男性が有意の高値を示した。HDL-C40未満およびTG150以上の脂質異常症と脂肪酸分画では低HDL-Cで低AAおよび低DHA，高TGでは高DHLA，高AAおよび高EPA症を各々示した。

次に，脂肪酸分画と臨床的パラメーターの相関を表6，7に示す。DHLAと負相関を認めたのはHDL-C，Adipo.，A/Lで，BMI，Waist，TC，TG，LDL-C，HbA1c，F-IRI，HOMA-IR，収縮期血圧と各々正相関を認めた。AAとはTC，HDL-C，LDL-Cと正，A/Lと負相関示し，EPAも同様な傾向であった。なお，DHLAとTGとは $r=+0.541$ ，A/Lとは $r=-0.437$ の相関を認め，DHLAとAA  $r=0.378$ ，EPAとDHA  $r=0.669$ を示した。さらに，各臨床項目とMetSの頻度を比較した（表8）。最も高頻度であったのは高TG血症で，以下Waist肥満，高HOMA，低HDL-C血症， $\geq$ HDLA50 $\mu$ g/ml，FPG，蛋白尿等の順であった。

表 6 健診集団の脂肪酸分画と臨床的項目との相関関係

(No=159)	DHLA	AA	EPA	DHA	AA/EPA	AA/E+D
Age	-0.08	-0.12	0.13	0.124	-0.27	-0.261
BMI	0.261	0.15	0.099	0.047	0.011	0.009
Waist	0.394	0.083	0.32	0.139	-0.226	-0.184
TC	0.307	0.317	0.288	0.134	-0.121	-0.097
HDL-C	-0.258	0.294	0.206	0.357	-0.05	-0.117
TG	0.541	0.131	0.247	-0.043	-0.123	-0.067
LDL-C	0.26	0.216	0.182	0.049	-0.04	-0.063
FPG	0.17	0.125	0.013	0.03	0.078	0.113
HbA1c	0.215	0.089	-0.013	-0.065	0.078	0.114
F-IRI	0.359	0.1	0.035	-0.092	0.072	0.115
HOMA-IR	0.352	0.135	0.012	-0.1	0.114	0.158
Adipo.	-0.311	-0.1	-0.165	-0.046	0.031	0.003
Leptin	0.356	0.147	0.042	-0.009	0.043	0.061
A/L	-0.437	-0.234	-0.242	0.046	0.057	-0.029
S-Creat	-0.101	-0.135	-0.134	0.001	0.021	-0.02
SP	0.214	0.105	0.199	0.138	-0.105	-0.098
DP	0.056	-0.033	0.211	0.132	-0.21	-0.188

p<0.05
p<0.01
p<0.001

表 7 健診集団における脂肪酸分画の相互の相関関係

	DHLA	AA	EPA	DHA	AA/EPA	AA/E+D
DHLA	1					
AA	0.378	1				
EPA	0.105	0.411	1			
DHA	-0.295	0.087	0.669	1		
AA/EPA	0.165	0.428	-0.706	-0.51	1	
AA/E+D	0.27	0.411	-0.691	-0.667	0.96	1

p<0.001

表 8 各検査項目のメタボリックシンドロームの頻度 (%)

Total	12.6
Male	16.9
Female	10
Smoking	5
Alcohol	14.7
Proteinuria	28.6
HbA1c 5.4%	23.4
Waist obesity	39.2
HT	22.6
HDL-C40>	35.7
TG150≤	40.6
FPG110</DM	33.3
HOMA1.7≤	36.3
DHLA50≤	34.8

## 考 察

生体膜の恒常的機能は細胞膜の流動性に依存している。変温性生物は環境温度の変化に対応してその脂肪酸側鎖の不飽和脂肪酸を変化させ流動性を調節するが、恒温動

物の細胞膜のそれは外因脂肪酸に影響をうける<sup>14)</sup>。疫学臨床的に、Dyerberg, Bang<sup>ら<sup>15,16)</sup></sup>はモンゴロイドであるグリーンランド イヌイットの人々に心筋梗塞、乾癬、糖尿病、気管支喘息、甲状腺中毒症、多発性硬化症などが少ないことを報告した。また、Kremer<sup>ら<sup>17)</sup></sup>は $\omega$ 3多価不飽和脂肪酸が慢性関節リウマチに有効であることを示し、 $\omega$ 3系のEPAを投与した臨床症例も報告され<sup>18)</sup>、これら $\omega$ 3 PUFAの抗炎症作用が動脈硬化疾患においても注目されている<sup>18-21)</sup>。さらに、近年、生活習慣に関連した高血圧および心血管疾患<sup>1-8)</sup>や Attention deficit hyperactivity disorder<sup>22,23)</sup>などにおいても多くの臨床報告があり、さらに、メタボリックシンドローム (MetS) や慢性腎臓病 (CKD) および自己免疫疾患との関連に対しても注目されている<sup>24-26)</sup>。その $\omega$ 6 (DHLA, AA) と $\omega$ 3 (EPA, DHA) の摂取量と血中脂肪酸構成の報告<sup>27-30)</sup>から、AA/EPA比をみると本母集団は都市部 (2.5) と農村部 (5.0) より低値でその比は0.95であり、

地域からすると漁村部 (0.5) よりに近い都市的社會背景である。そこで著者は外来健診小集団における、血中脂肪酸分画と各臨床的パラメーターとの詳細な比較検討を行った。今回の対象小集団における生活習慣病としての高血圧 (HT)、糖尿病 (DM) および脂質異常症 (DL) の頻度は、HT52.8%、IGT~DM33.3% (また HbA1c  $5.5\% \leq$  は30.1%), DL は28.9%で、母集団の阿南市<sup>31)</sup> のそれは各々男性56.4% (女性50.9%), 27.7% (20.8), 26.4% (21.5) でありほぼ同一集団として検討した。

一般的に、健常成人の各脂肪酸レベルは血中脂質と正相関するとされ、特に、飽和脂肪酸やパルミチン酸、オレイン酸は中性脂肪に関連する。しかし、高脂血症では血中脂肪の増加にともない各脂肪酸量は増加し、脂肪酸構成には変化がないとされ、また、加齢と共に  $\omega 3$  系の PUFA は増加<sup>28-30)</sup> し、著者の結果も同様な傾向にあった。これらは、臨床的検討において、摂取食事に比例するとされ、特に、生活習慣病である心血管疾患抑制効果が fish oil 摂取により示され<sup>32)</sup>、血中  $\omega 3$  系 PUFA は増加するが、 $\omega 6$  系 UFA の変化は少ないとされ、それらは EPA や DHA のみの作用機序が示されている<sup>28,29)</sup>。すなわち、EPA や DHA を摂取するとその血中濃度は上昇するが、AA を食事から摂ってもその AA 濃度の増加は少ないが、他の PUFA との摂取量によっても多少は異なるようである。また、 $\omega 3/\omega 6$  は EPA/AA と有意の相関<sup>27)</sup> があり、今回の成績は健診集団の食事背景を示唆しているものと考えられる。臨床生理学的には、抗血小板作用、脂質低下作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用が  $\alpha$  リノレイン酸を含む  $\omega 3$  系の PUFA の効果が示されている<sup>14,18-20)</sup> が、他方、HDLA の重要性も指摘されている<sup>33-35)</sup>。

今回は健診集団における血中脂肪酸分画レベルと MetS および CKD<sup>24-26)</sup> 等に関して検討した<sup>3,20)</sup>。前述の如く、摂取脂肪酸量と血中脂質および脂肪酸レベルは相関するとされている。それらは、健診住民や MetS 対象者においても認められている<sup>27-30)</sup>。従って、外来健診の脂肪酸分画は生活習慣を反映しているものと推察され、文化や社會環境の変化を示しているものと考えられる。MetS の食事背景は飽和脂肪酸摂取過多と食物繊維や、さらに、運動習慣の減少が問題となっている。徳島県は MetS および糖尿病関連疾患が多いが、総摂取カロリーに全国平均との差は少なく、本県では穀類摂取減少、植物性蛋白と脂肪の低下で相対的に炭水化物の増加、すなわち、これらは単糖類および嗜好品の増加が考えられ、

耐糖能異常に飽和脂肪酸や  $\omega 6$  系脂肪酸などが共に関与している可能性がある<sup>31)</sup>。さらに、MetS における血中脂肪酸分画の検討から明らかな有意差が認められたのは DHLA と TG との関連で、AA/EPA には変化がみられなかったが、ウエスト肥満では高 EPA 高 DHA と低 AA/EPA および低 AA/E+D で、MetS の頻度は32.9%を示し、脂肪酸代謝異常が推察された。しかし、臨床的には高 TG、低 HDL-C、高 TC 血症、高 HOMA、低アディポネクチンおよび高レプチンを示し、相互の関連から TC は DHLA と AA と正、TG と DHLA および EPA ととも正相関を認めた。特に、DHLA は MetS の各臨床因子に関連しており、特徴的な PUFA と考えられた。また、高血圧では DHLA の増加がみられ、収縮期血圧と正、拡張期血圧とは AA/EPA と負相関が認められたが MetS との関連の報告はないようである。

これらは、近年、心血管疾患や高血圧に  $\omega 3$  PUFA が有用であることが示され<sup>32)</sup>、健診集団でもその傾向が認められたことは非 MetS や非高血圧でも減塩やインスリン抵抗性の改善に生活習慣上努める必要がある。また、MetS<sup>10,11)</sup> において内臓脂肪とアディポサイトカインとの多くの報告があるが<sup>36)</sup> 脂肪酸との関連と検討は少ないようで、A/L と DHLA、AA および EPA は負相関、TC とは正相関を認めたが、Fujita ら<sup>36)</sup> も低アディポネクチン/高 TC 血症を示し、他方、Luo ら<sup>37)</sup> は n-3 PUFA がインスリン抵抗性 rat のインスリン作用を改善することを報告している。さらに、WHO の MetS 基準には微量アルブミン尿が含まれ CKD の関連が注目をあびており<sup>24-26)</sup>、特定健診の検尿も重要である。すなわち MetS の頻度は高 TG 40.6%、PFG (110mg/dl 以上) 33%で、HDLA 50 $\mu$ g/ml 以上で34.8%、スポット蛋白尿陽性 28.6%とその病態の多様性を示しており、これらの上流因子としての儉約遺伝子群や進化に関与したと思われる PPARs の多型が考えられている<sup>38-42)</sup>。今回の MetS 群において、スポット蛋白尿と血中クレアチニンに有意差を認めたが、その蛋白尿陽性群では血中脂肪酸分画レベルに差異はなかった。しかし、低 TC、低 HDL-C、糖耐糖能異常、HOMA-IR 上昇と MetS 頻度に有意差を認めた。なお、性別比較では男性蛋白尿陽性群で AA/EPA の低下がみられ生活習慣上の PUFA 摂取の多様の反応性から CKD<sup>25)</sup> や MetS<sup>20)</sup> でも同様に脂肪摂取変化にともなうインスリン抵抗性や炎症関与の脂肪酸代謝異常<sup>9-11)</sup> を起こしている可能性がある。さらに、Dyerberg および Bang ら<sup>15,16)</sup> の疫学報告や臨床的結果<sup>17,18,31,33,43)</sup> から

は $\omega 3/\omega 6$ の脂肪酸摂取バランスが重要と考えられ、欧米化した社会環境や生活習慣および文化の変化の関与が推察された。

(なお、本論文要旨は第236回徳島医学会学術集会において発表した。平成20年2月、徳島市)

## 謝 辞

論文作成にあたりご協力いただいた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養分野 中屋 豊教授、大日本住友製薬、アストロゼネカおよび持田製薬の各位に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 家森幸男：長寿社会は存在するかー世界の長寿国に学ぶ。医師会誌, **136**：2356-2360, 2008
- 2) Oda, E., Hatada, K., Kimura, J., Aizawa, Y., *et al.* : Relationships between serum unsaturated fatty acids and coronary risk factors. *Int. Heart. J.*, **46**：975-985, 2005
- 3) 肥後綾子, 藤井 香, 武田純枝, 広瀬 寛 他：メタボリックシンドローム患者の栄養摂取状況と摂取脂肪酸組成, 血清脂肪酸組成の関係。慶応保健研究, **22**：105-111, 2004
- 4) Baylin, A., Kim, M. K., Donovan-Palmer, A., Siles, X., *et al.* : Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies : Comparison with adipose tissue and plasma. *Am. J. Epi.*, **162**：373-381, 2005
- 5) Albert, C., Campos, H., Stampfer, M. J., Ridker, P. M., *et al.* : Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Eng. J. Med.*, **346**：1113-1118, 2002
- 6) Mortensen, J. Z., Schmidt, E. B., Nielsen, A. H., Dyerberg, J. : The effect of N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb. Haemost.*, **50**：543-546, 1983
- 7) Simoncikova, P., Wein, S., Gasperikova, D., Ukropec, J., *et al.* : Comparison of the extrapancreatic action of gamma-linolenic acid and n-3 PUFAs in the fat diet-induced insulin resistance. *Endocr. Regul.*, **36**：143-149, 2002
- 8) INTERMAP Research Group : Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk in Japanese female with traditional dietary habits. *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**：1161-1169, 2006
- 9) Suganami, T., Nishida, J., Ogawa, Y. : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**：2062-2068, 2005
- 10) 三谷裕昭：HbA1c5.4～5.7%を示す外来健診における高血圧とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討。 *Geriatr Med*, **46**：285-291, 2008
- 11) 三谷裕昭：外来健診におけるメタボリックシンドロームとHbA1c5.4～5.7%の臨床的意義。 *四国医誌*, **63**：127-133, 2007
- 12) メタボリックシンドローム診断基準委員会：メタボリックシンドロームに定義と診断基準。 *日内会誌*, **94**：794-809, 2005
- 13) 三谷裕昭：2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中IVコラーゲンに関する臨床的検討。 *四国医誌*, **58**：220-226, 2002
- 14) 鬼頭 誠：動物生体膜機能と不飽和脂肪酸。油脂の栄養と疾病。原 一郎監修。幸書房, 東京, 1990, pp. 109-127
- 15) Dyerberg, J., Bang, H. O., Hjerne, H. : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**：958-966, 1975
- 16) Dyerberg, J., Bang, H. O., Stoffersen, E., Moncada, S., *et al.* : Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis?. *Lancet*, **2**：117-119, 1978
- 17) Kremer, J. M., Bigauette, J., Michalek, A. V., Timchalk, M. A., *et al.* : Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestation of rheumatoid arthritis. *Lancet*, **1**：184-187, 1985
- 18) 三谷裕昭：EPA投与により肺・関節症状の奏効をみた慢性関節リウマチにおける一考察：日臨内会誌, **9**：178-181, 1994
- 19) 田村 泰, 瀬谷 彰, 滝野一郎, 山本恭平 他：魚油高度不飽和脂肪酸の抗血栓, 抗動脈硬化抗炎症, 免疫調節作用。油脂の栄養と疾病。監修 原 一郎, 幸書房, 東京, 1990, pp. 197-223
- 20) Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., *et al.* : Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial

- dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome : a randomized trial. *JAMA*, 292 : 1440-1446, 2004
- 21) Terano, T., Salmon, J. A., Moncada, S. : Effect of orally administrated eicosapentaenoic acid (EPA) on the formation of leukotiene B4 and leukotoene B5 by rat leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 33 : 3071-3076, 1984
  - 22) Sorgi, P. J., Hallowell, E. M., Hutchins, H. L., Sears, B. : Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrations on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr. J.*, 6 : 16-27, 2007
  - 23) Young, G. B., Conquer, J. A., Thomas, R. : Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax, or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod. Nutr. Dev.*, 45 : 549-558, 2005
  - 24) Kurella, M., Lo, J. C., Chertow, : Metabolic syndrome and risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16 : 2134-2140, 2005
  - 25) Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Kudo, M., Yonemoto, K., *et al.* : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : The Hiroshima study. *Am. J. Kidney*, 48 : 383-391, 2006
  - 26) Prickett, J. D., Robinson, D. R., Steinberg, A. : Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB X NZW/F1 mice. *Arthritis. Rheum.*, 26 : 133-139, 1983
  - 27) 長谷川卓志, 大島美恵子 : 本邦都会住民における血清脂肪酸分画の現状について. *動脈硬化*, 25 : 283-287, 1998
  - 28) 西田頼子, 中村美恵子, 伊達久美子, 西田文子 他 : 高齢者循環器患者の栄養摂取バランスと血中脂質, 脂肪酸組成の特徴. *山梨医大紀要*, 18 : 83-87, 2001
  - 29) 梅村詩子, 伊藤一重, 磯 博康, 小池和子 他 : 女子大生の食習慣と血清脂肪酸構成. *日公衛誌*, 40 : 1139-1153, 1993
  - 30) 辻 悦子 : 健康の維持と油脂の至適摂取量 : 脂肪酸の摂取バランスを中心に. *日油化会誌*, 48 : 1005-1015, 1999
  - 31) 平成18年度阿南市保健事業委員会. 阿南保健所, 2006
  - 32) JPHC study Cohort I : Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese. *Circulation*, 113 : 195-202, 2006
  - 33) Abraham, R. D., Riemersma, R. A., Elton, R. A., Macintyre, C., *et al.* : Effects of safflower oil and evening primrose oil in men with a low dihomo-gamma-linolenic levels. *Atherosclerosis*, 81 : 199-208, 1990
  - 34) 河島 洋 : アラキドン酸とジホモ- $\gamma$ -レノレン酸 (DGLA) -発酵生産と生理機能-. *Foods Food Ingredients J. Jpn.*, 210 : 106-114, 2005
  - 35) Geppert, J., Dommelmair, H., Hornstra, G., Koletzko, B. : Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increase plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid kevels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br. J. Nutr.*, 99 : 360-369, 2007
  - 36) Fujita, K., Nishizawa, H., Funahashi, T., Shimamura, I., *et al.* : Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ. J.*, 70 : 1437-1442, 2006
  - 37) Luo, J., Rizkalla, S. W., Boillot, J., Alamowitch, C., *et al.* : Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-related rats : relation to membrane fatty acids. *J. Nur.*, 126 : 1951-1958, 1996
  - 38) Walston, J., Silver, K., Bogardus, C., Knowler, W. C., *et al.* : Time of onset of Non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the 3-adrenergic-receptor gene. *N. Engl. J. Med.*, 333 : 343-347, 1995
  - 39) Sakane, N., Yoshida, T., Umehara, T., Kondo, M., *et al.* : Beta 3-adrenagic receptor polymorphism : a genetic maker for visceral fat obesity and insulin resistance syndrome. *Diabetologia*, 40 : 200-2004, 1997
  - 40) Caulfield, M., Lavender, P., Farrall, M., Munroe, P., *et al.* : Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 330 : 1629-1633, 1994
  - 41) Yen, C. J., Beamer, B. A., Negri, C., Silver, K., *et al.* : Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diadetic Caucasians : identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem. Bio-*

phys. Res. Commun., 241 : 270-274, 1997

- 42) 本島清人：脂質代謝調節とPPARs. 生活習慣病とPPARs. 藤田敏郎監修. ライフサイエンス出版, 東京, 2007, pp. 12-18

- 43) Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Mittmann, U., Bar-Mier,

S., *et al.* : Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease : the EPIC randomized controlled trials. JAMA, 299 : 1690-1697, 2008

## *Clinical studies of metabolic syndrome and the fraction of serum fatty acids on medical examination subjects*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently it was apparently noticed whether polyunsaturated fatty acids (PUFA) participate to lifestyle-related disease and metabolic syndrome, such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. And then serum  $\omega 6$  (Dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, Arachidonic acid) and  $\omega 3$  (Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid) PUFA were measured, furthermore several clinical examinations. To relate the gender serum DHLA, AA and EPA levels in male were lowered and AA was gradually decreased by aging, but EPA was increased by degrees. DHLA levels were high in metabolic syndrome, in addition to be admitted obesity, hypertension, low HDL-C, high TG, IGT, elevated HOMA, low adiponectin (A) / high leptin (L), what's more proteinuria with increasing serum creatinine.

In conclusion serum DHLA levels were related to TG, A/L, HOMA, and HDL-C were correlated with DHLA, AA, EPA, DHA respectively. It might be thought that metabolic syndrome was concerned in the metabolism of the fraction of serum fatty acids, especially DHLA to be related TG.

Key words : Metabolic syndrome, Polyunsaturated fatty acid